



## Час початку лікувальної гіпотермії та перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2020;15(1):36-41. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196756

**Резюме. Актуальність.** Сучасний стандарт проведення лікувальної гіпотермії у доношених новонароджених дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією вимагає початку гіпотермії протягом перших шести годин життя. Невирішеним залишається питання щодо можливих переваг раннього початку гіпотермії (у віці першої години життя) з урахуванням різних моделей проведення процедури. **Метою** нашої роботи було дослідження зв'язків між часом початку фази пасивного охолодження лікувальної гіпотермії та короткостроковими наслідками гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. **Матеріали та методи.** Аналіз проявів гіпоксично-ішемічної енцефалопатії проводився залежно від часу початку гіпотермії: в першу годину життя чи протягом перших 2–6 годин життя. **Результати.** У дослідження були включені 129 доношених новонароджених з асфіксією при народженні, яким проводилась лікувальна гіпотермія (модель системної гіпотермії з використанням простих засобів охолодження). Серед немовлят із раннім початком охолодження в 27,7 % (23/83) випадків перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії був несприятливим. Серед новонароджених із більш пізнім початком гіпотермії 36,1 % (13/46) дітей мали несприятливий перебіг гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Не встановлено вірогідних відмінностей між групами з різним часом початку пасивного охолодження щодо частоти реєстрації деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозку та летальних випадків унаслідок розвитку постішемічного набряку мозку і поліорганної недостатності ( $p = 0,551$ ). Між групами спостереження були виявлені вірогідні відмінності щодо значень центральної температури на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії ( $33,17 \pm 0,11$  °C проти  $33,85 \pm 0,18$  °C), віку досягнення цільової температури ( $4,64 \pm 0,65$  години проти  $7,52 \pm 1,35$  години), тривалості госпіталізації в неонатальному стаціонарі ( $27,3 \pm 1,4$  дня проти  $33,8 \pm 2,7$  дня,  $p = 0,020$ ). **Висновки.** Не виявлено вірогідних відмінностей щодо короткострокових наслідків гіпоксично-ішемічного ураження залежно від часу початку пасивного охолодження в межах перших 6 годин життя. Але немовлята, які підлягали пасивному охолодженню протягом першої години життя, мали більш низькі значення центральної температури на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та швидше досягали цільової температури лікувальної гіпотермії.

**Ключові слова:** новонароджені; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; лікувальна гіпотермія

### Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) обумовлює значну частку уражень нервової системи новонароджених дітей і є другою з найпоширеніших причин дитячої інвалідності, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу [1, 2].

Лікувальна гіпотермія (ЛГ, терапевтична гіпотермія) є стандартом ведення новонароджених з ГІЕ помірного та тяжкого ступеня. Нині ЛГ є єдиним доступним методом лікування, який забезпечує зниження ризику смерті або інвалідності в дітей віком 18–24 місяці і покращує довгостроковий прогноз нейророзвитку. Але

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Соколова Катерина Юріївна, аспірант кафедри педіатрії № 3 та неонатології, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: mschilddoc@gmail.com; контактний тел.: +38(067)9254403.

For correspondence: Kateryna Sokolova, Postgraduate student of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: mschilddoc@gmail.com; contact phone: + 38 (067)9254403.

Full list of author information is available at the end of the article

все ж сукупні показники летальності та інвалідності при ГІЕ залишаються високими (40–50 %) навіть за умови проведення ЛГ [3–7]. Це примушує дослідників переглядати стандарти проведення ЛГ. У п'яти великих рандомізованих клінічних випробуваннях критерії включення й умови реалізації ЛГ були схожими [8–12]. Зокрема, в усіх цих дослідженнях був задекларований вік початку ЛГ  $\leq 6$  годин життя. Цей вік — терапевтичне вікно, що відповідає латентному періоду ГІЕ, коли відбувається короткочасне відновлення окисного метаболізму і є можливість запобігти вторинній енергетичній недостатності та розвитку реперфузії, відповідальних за втрату нейронів [13, 14].

Дані досліджень, проведених на експериментальних моделях ГІЕ, показують, що чим раніше починається охолодження, тим більша ймовірність сприятливого прогнозу [15–17]. Аналогічно у великому клінічному дослідженні D.V. Azzopardi та співавт. (2009) була виявлена тенденція до покращення результатів у дітей, охолоджених до 4 годин життя [8, 17]. Але дотепер тільки одне когортне дослідження, що включало 65 новонароджених, які вижили, продемонструвало поліпшення результатів моторного розвитку через 18–20 місяців при ранньому початку ЛГ ( $\leq 3$  годин життя) [18]. А в опублікованому в 2019 році ретроспективному когортному дослідженні M. Guillot та співавт. рання ЛГ, що почалася до 3 годин життя, не була пов'язана ні зі зменшенням проявів ураження головного мозку за даними МРТ, ні з кращими результатами розвитку нервової системи [14].

Дослідження останніх років зосередились на проблемі спонтанної/пасивної гіпотермії — зниженні температури тіла протягом перших 16 годин після народження без додаткових втручань. Спонтанну гіпотермію вважають проявом порушень чи зміни схеми терморегуляції у дітей із постгіпоксичними ураженнями ЦНС. У новонароджених із помірною та тяжкою ГІЕ спонтанно виникає гіпотермія, причому в дітей із тяжкою ГІЕ температура тіла була нижча порівняно з немовлятами з помірною ГІЕ [7, 19]. Доведено, що при проведенні активного охолодження новонароджені з короткостроковим несприятливим прогнозом ГІЕ (значним ураженням сірої речовини на МРТ) потребували меншої інтенсивності охолодження (вищої температури пристрою для охолодження) для підтримки центральної температури (температури ядра, ректальної температури) в межах 33,0–34,0 °C протягом 72 годин [7].

ЛГ із підтримкою температури 33,0–34,0 °C протягом 72 годин забезпечує оптимальне ведення дітей з ГІЕ в умовах сучасних відділень інтенсивної терапії країн з високим рівнем доходів. Новітня практика ЛГ в умовах країн з обмеженими ресурсами — сприяння пасивному охолодженню. Пасивне охолодження як фізіологічна відповідь на гіпоксію-ішемію, що розвивається у дітей з ГІЕ в перші години після народження, включене в алгоритм ЛГ, однак потенційний нейропротекторний ефект залишається невідомим [20].

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога

новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225) проводиться системна гіпотермія з використанням простих засобів охолодження. ЛГ може починатися з контрольованого пасивного охолодження з постійним моніторингом ректальної або аксиллярної температури тіла дитини. Активне охолодження до досягнення дитиною віку 6 годин розпочинає персонал транспортної бригади до початку або під час транспортування. Мета — досягнути потрібної температури тіла (33,0–34,0 °C) новонародженого протягом 1 години.

Можливим є початок контрольованого пасивного охолодження з першої години життя відразу після закінчення первинної реанімації, якщо дані анамнезу і стан дитини свідчать про можливість виникнення ГІЕ. Але виникає питання щодо впливу часу ініціації гіпотермії (фази пасивного охолодження) на ефективність ЛГ (чи будуть мати діти з більш раннім початком ЛГ більш сприятливий перебіг ГІЕ).

Тож метою нашого дослідження був аналіз проявів ГІЕ залежно від часу початку гіпотермії: в першу годину життя чи протягом перших 2–6 годин життя.

## Матеріали та методи

На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Дослідження було одноцентровим, когортним, проспективним і проводилось на базі відділення інтенсивної терапії новонароджених КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева ДОР» протягом 2015–2018 років.

Критеріями включення були: верифікований діагноз тяжкої асфіксії при народженні у доношених дітей, наявність підписаної батьками інформованої згоди про проведення втручання, проведення ЛГ. Наявність показань, процедура ЛГ, алгоритм ведення в постасфіктичному періоді та проведення температурного моніторингу відповідали положенням уніфікованого клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні» (наказ МОЗ України від 28.03.2014 р. № 225).

Як короткотермінові критерії несприятливого прогнозу розглядали смерть внаслідок поліорганної недостатності та постішемічного набряку мозку, діагностику деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозку при нейросонографічному обстеженні. Як додаткові критерії сприятливого короткотермінового прогнозу (у разі відсутності деструктивних гіпоксично-ішемічних уражень мозкової тканини) розглядали відсутність електроенцефалографічних елементів судом, наявність повноцінного перорального харчування [7, 20].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.1. Розраховували статистичні критерії, що можуть бути використані для вибірок з розподілом, який не відповідає нормальному: точний критерій Фішера, U-критерій Манна — Уїтні. Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося за  $< 0,05$ .

## Результати

У загальну групу спостереження були включені 129 доношених новонароджених дітей, які мали тяжку асфіксію при народженні та прояви гіпоксично-ішемічної енцефалопатії і яким проводилась ЛГ. Серед них 93 (72,1 %) дитини не мали несприятливих короткочасових наслідків ГЕ: відсутні деструктивні зміни мозкової тканини, не було судомних проявів (клінічних, електроенцефалографічних), повне пероральне харчування. 36 (27,9 %) новонароджених мали деструктивні зміни мозкової тканини і/або померли протягом неонатального періоду. За часом ініціації гіпотермії всі пацієнти були розподілені так: контрольоване пасивне охолодження з першої години життя проводилось у 83 (64,3 %) дітей. У 46 (35,7 %) новонароджених ЛГ розпочиналася пізніше (2-га — 6-та година життя).

Серед немовлят із раннім початком охолодження 60 (72,3 %) дітей мали сприятливий перебіг ГЕ. В 23 (27,7 %) випадках перебіг ГЕ був несприятливим. 8 (9,6 %) немовлят померли внаслідок розвитку постішемічного набряку мозку і поліорганної недостатності, 15 (18,1 %) немовлят мали деструктивні гіпоксично-ішемічні зміни тканини головного мозку.

33 (71,7 %) новонароджені з початком ЛГ протягом 2–6-ї години життя мали сприятливий перебіг ГЕ. Серед новонароджених із більш пізнім початком гіпотермії померли 2 (4,3 %) дитини, деструктивні ураження мозкової тканини мали 11 (30,6 %) (всього 13 новонароджених із несприятливим перебігом ГЕ — 36,1 %). Згідно з підрахунком точного критерію Фішера були відсутні вірогідні відмінності між частотою несприятливих наслідків ГЕ в групах з різним часом початку ГЕ ( $p = 0,551$ ). Не було встановлено вірогідних відмінностей і стосовно частоти летальних наслідків ( $p = 0,237$ ).

Були проаналізовані відмінності груп спостереження щодо показників оцінки за шкалою Апгар, кислотно-лужного стану, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, даних вимірювання мозкового кровотоку, тривалості госпіталізації в стаціонарі, часу досягнення повного перорального харчування, а також центральної температури на момент госпіталізації та віку досягнення цільового температурного коридору (табл. 1).

Між групами спостереження були виявлені вірогідні відмінності щодо тривалості госпіталізації дітей групи з початком ЛГ в 1-шу годину життя і групи з початком ЛГ на 2-гу — 6-ту годину ( $27,3 \pm 1,4$  дня проти  $33,8 \pm 2,7$  дня,  $p = 0,020$ ). Але при цьому не були виявлені відмінності щодо тяжкості клінічних проявів ГЕ. Серед немовлят із більш раннім початком ЛГ ГЕ тяжкого ступеня (оцінка за шкалою Сарнат) у перші дні життя мали 17 (20,5 %) дітей, при більш пізньому початку — 5 (10,9 %) ( $p = 0,223$ ).

Реєструвались вірогідні відмінності центральної температури на момент госпіталізації у відділення інтенсивної терапії ( $33,17 \pm 0,11$  °C проти  $33,85 \pm 0,18$  °C,  $p = 0,001$ ), віку досягнення цільової температури ( $4,64 \pm 0,65$  години проти  $7,52 \pm 1,35$  години,  $p = 0,001$ ). Були виявлені вірогідні відмінності часток дітей у гру-

пах спостереження, які мали до моменту госпіталізації у відділення інтенсивної терапії температуру менше 33,0 °C: 28 (33,7 %) новонароджених у групі з початком ЛГ в 1-шу годину, 7 (15,2 %) дітей у групі з початком ЛГ на 2-гу — 6-ту годину ( $p = 0,025$ ).

Факт відсутності вірогідних відмінностей короткострокових наслідків гіпоксично-ішемічного ураження залежно від часу початку пасивного охолодження може мати пояснення. По-перше, показання до початку ЛГ в межах першої години життя зазвичай стають очевидними при найтяжчих постасфіктичних ураженнях (вірогідні відмінності оцінки за шкалою Апгар в групах спостереження подані в табл. 1). По-друге, визначення точних часових меж 6-годинного терапевтичного вікна неможливе, тому що час дії пошкоджуючого фактора невідомий (у нашому дослідженні тільки у десятої частини пацієнтів цей час був очевидним — при відшаруванні плаценти). По-третє, згідно з наведеними раніше даними огляду літератури, ефективність раннього (в межах перших 6 годин життя) початку ЛГ (апаратної ЛГ) не є доведеною. В дослідженні Д.М. Суркова та співавт. (2019) отримано подібні результати, але стосовно інших часових проміжків початку ЛГ: до 6 годин життя і протягом 6–24 годин [21]. Звуження часових рамок терапевтичного вікна в межах перших 6 годин життя не впливає на результати нервово-психічного розвитку згідно з дослідженнями С.П. Лапонога та співавт. (2011), але висновки отримано для методики краніоцебральної гіпотермії [22].

Ініціювання пасивного охолодження в пологовому будинку перед госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії має вирішальне значення для більш раннього початку і більш швидкого досягнення цільової температури у дітей із постасфіктичним ушкодженням [17, 20]. Але новонароджені з раннім початком ЛГ видаються й більш схильними до виникнення переохолодження, можливо, через феномен спонтанної гіпотермії як прояв порушення терморегуляції при ГЕ. Тож баланс потенційних нейропротекторних ефектів і можливих ушкоджуючих вторинних змін потребує подальшого вивчення.

## Висновки

Не виявлено вірогідних зв'язків між часом початку пасивного охолодження в межах перших 6 годин життя та короткотерміновими наслідками гіпоксично-ішемічного ураження при проведенні системної гіпотермії з використанням простих засобів охолодження. Немовлята, які підлягали пасивному охолодженню протягом першої години життя, мали нижчі значення центральної температури на момент госпіталізації та швидше досягали цільової температури охолодження, що обумовлювало потенційно позитивний ефект. Але істотним був також ризик виникнення феномену переохолодження (вірогідно вища частка дітей, які мали до моменту госпіталізації у відділення інтенсивної терапії температуру менше 33,0 °C).

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Таблиця 1. Характеристика груп з різним часом початку ЛГ

Показники	Група з початком ЛГ у 1-шу годину життя (n = 83)					Група з початком ЛГ на 2-гу — 6-ту годину життя (n = 46)					Віро- гідність відмін- ностей
	Середнє	Похибка середнього	Медіана	Minimum	Maximum	Середнє	Похибка середнього	Медіана	Minimum	Maximum	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Маса при наро- дженні, г	3383	47	3350	2365	5050	3451	93	3400	2300	5100	0,754
Оцінка за шка- лою Апгар на 1-й хвилині	2,68	0,15	2,00	0,00	6,00	3,63	0,26	3,0	1,00	7,00	0,003
Оцінка за шка- лою Апгар на 5-й хвилині	4,50	0,14	4,00	1,00	8,00	5,52	0,23	6,00	0,00	8,00	0,000
Артеріальний тиск	52,75	1,36	51,00	34,00	83,00	53,34	2,13	53,00	34,00	87,00	0,840
Частота серцевих скорочень	120,99	2,27	118,5	74,00	162,0	127,8	3,32	127,00	72,00	168,00	0,065
Оцінка кислотно- лужного стану, BE (1-ша)	-7,60	0,60	-7,50	-18,10	14,80	-6,5	0,95	-5,90	-22,70	17,70	0,115
Оцінка кислотно- лужного стану, pO <sub>2</sub> , мм рт.ст. (1-ша)	65,53	3,17	58,50	50,00	156,0	57,50	3,05	54,00	20,00	140,00	0,143
Оцінка кислотно- лужного стану, PCO <sub>2</sub> , мм рт.ст. (1-ша)	38,11	1,65	35,25	15,50	87,00	38,83	1,87	36,50	21,00	82,00	0,612
Оцінка кислотно- лужного стану, pH (1-ша)	7,30	0,01	7,30	6,90	7,53	7,30	0,016	7,31	7,02	7,51	0,761
Лактат крові, ммоль/л (1-й день)	3,11	0,45	3,50	0,120	6,80	10,38	6,12	4,00	0,08	77,00	0,29
Оцінка кислотно- лужного стану, BE (2-га)	-3,39	0,54	-4,15	-13,00	7,50	-3,22	0,88	-3,50	-15,00	15,00	0,96
Оцінка кислотно- лужного стану, pO <sub>2</sub> , мм рт.ст. (2-га)	55,29	1,95	52,50	35,90	121,0	52,24	2,03	53,00	31,00	78,00	0,390
Оцінка кислотно- лужного стану, PCO <sub>2</sub> , мм рт.ст. (2-га)	38,66	1,66	38,00	27,000	86,00	37,22	1,45	35,50	26,00	60,00	0,913
Оцінка кислотно- лужного стану, pH (1-га)	7,36	0,01	7,370	6,90	7,51	7,367	0,01	7,35	7,20	7,57	0,897
Лактат крові, ммоль/л (1-й день)	1,48	0,27	1,10	0,40	4,50	3,37	1,15	1,65	0,35	10,60	0,444
Швидкість крово- току передньої мозкової артерії (систолічна), 1-й день, см/с	33,04	2,34	29,75	10,70	67,00	29,22	2,30	26,80	15,00	55,000	0,547
Швидкість крово- току передньої мозкової артерії (діастолічна), 1-й день, см/с	10,42	0,97	8,70	0,00	28,00	9,68	1,20	7,75	2,70	25,00	0,566



Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Індекс резистентності передньої мозкової артерії, 1-й день	0,68	0,02	0,68	0,46	1,00	0,68	0,02	0,70	0,44	0,91	0,580
Швидкість кровотоку передньої мозкової артерії (систолічна), 2-й день, см/с	35,55	2,70	35,04	6,80	90,00	32,42	3,21	28,30	14,02	80,90	0,150
Швидкість кровотоку передньої мозкової артерії (діастолічна), 2-й день, см/с	11,76	1,17	10,90	1,70	32,00	11,81	1,76	7,43	4,30	34,96	0,644
Індекс резистентності передньої мозкової артерії, 2-й день	0,64	0,02	0,70	0,40	0,80	0,73	0,11	0,64	0,40	0,70	0,683
Швидкість кровотоку у вені Галена, 1-й день, см/с	6,30	0,47	6,00	0,00	15,50	6,31	0,92	4,60	2,000	16,70	0,546
Швидкість кровотоку у вені Галена, 2-й день, см/с	6,54	0,40	6,00	3,10	12,00	10,19	3,87	5,70	5,50	12,00	0,898
Час досягнення повного перорального харчування, дні	20,53	192	20,00	7,00	34,00	20,53	1,67	20,00	7,0	51,00	0,171
Тривалість госпіталізації, дні (дітей, які вижили)	27,27	1,40	26,00	12,00	64,00	34,11	2,70	31,00	17,00	76,00	0,020
Ректальна температура на момент госпіталізації, °C	33,17	0,11	33,30	29,50	36,50	33,85	0,18	33,75	31,40	36,40	0,001
Вік досягнення цільової температури, години	4,64	0,65	4,00	1,00	–	7,52	1,35	6,000	3,00	–	0,001

References

1. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):50–72. doi:10.1038/pr.2013.206.

2. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet.* 2014;384(9938):189–205. doi:10.1016/S0140-6736(14)60496-7.

3. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy: Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD003311. doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3.

4. Einveronu-Laryea C, Martinello KA, Rose M, et al. Core temperature after birth in babies with neonatal encephalopathy in a sub-Saharan African hospital setting. *J Physiol.* 2019;597(15):4013–4024. doi:10.1113/JP277820.

5. El-Dib M, Inder TE, Chalak LF, Massaro AN, Thoresen M, Gunn AJ. Should therapeutic hypothermia be offered to babies with mild neonatal encephalopathy in the first 6h after birth?. *Pediatr Res.* 2019;85(4):442–448. doi:10.1038/s41390-019-0291-1.

6. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(6):475–483. doi:10.1016/j.pedneo.2016.11.001.

7. Mietzsch U, Radhakrishnan R, Boyle FA, Juul S, Wood TR. Active cooling temperature required to achieve therapeutic hypothermia correlates with short-term outcome in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *J Physiol.* 2020;598(2):415–424. doi:10.1113/JP278790.

8. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1574–1584. doi:10.1056/NEJMcps050929.

9. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9460):663–670. doi:10.1016/S0140-6736(05)17946-X.

10. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Mar 18;362(11):1056]. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1349–1358. doi:10.1056/NEJMoa0900854.

11. Simbruner G, Mittal RA, Rohlfmann F, Muche R; neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics.* 2010;126(4):e771–e778. doi:10.1542/peds.2009-2441.

12. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(8):692–700. doi:10.1001/archpediatrics.2011.43.

13. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health.* 2018;23(4):285–291. doi:10.1093/pch/pxy028.

14. Guillot M, Philippe M, Miller E, et al. Influence of timing of initiation of therapeutic hypothermia on brain MRI and neurodevelopment at 18 months in infants with HIE: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000442. doi:10.1136/bmjpo-2019-000442.

15. Roelfsema V, Bennet L, George S, et al. Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(8):877–886. doi:10.1097/01.WCB.0000123904.17746.92.

16. Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, Thoresen M. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke.* 2012;43(12):3364–3370. doi:10.1161/STROKEAHA.112.674481.

17. Lemyre B, Ly L, Chau V, et al. Initiation of passive cooling at referring centre is most predictive of achieving early therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. *Paediatr Child Health*. 2017;22(5):264–268. doi:10.1093/pch/pxx062.

18. Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology*. 2013;104(3):228–233. doi:10.1159/000353948.

19. Enveronu-Laryea C, Martinello KA, Rose M, et al. Core temperature after birth in babies with neonatal encephalopathy in a sub-Saharan African hospital setting. *J Physiol*. 2019 Aug;597(15):4013–4024. doi:10.1113/JP277820.

20. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(6):611–617. doi:10.1097/WNP.0b013e31823e96d7.

21. Surkov DM, Mokhulska OM. Temperature control during the therapeutic hypothermia period in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2019;(1):26–32. doi:10.11603/24116-4944.2019.1.10177. (in Ukrainian).

22. Laponog SP. Features of the course of temperature changes in newborns with severe asphyxia during a session of craniocerebral hypothermia. *Medicni perspektivi*. 2011;16(2):35–42. (in Ukrainian).

Отримано/Received 04.01.2020

Рецензовано/Revised 15.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2020 ■

#### Information about author

Kateryna Sokolova, Postgraduate student of the Department of Pediatrics 3 and Neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mschilddoc@gmail.com; contact phone: + 38 (067) 9254403.

Соколова К.Ю.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

### Время начала лечебной гипотермии и течение гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных

**Резюме. Актуальность.** Современный стандарт проведения лечебной гипотермии у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией требует начала гипотермии в течение первых шести часов жизни. Нерешенным остается вопрос о возможных преимуществах раннего начала гипотермии (в возрасте первого часа жизни) с учетом различных моделей проведения процедуры. **Целью** нашей работы было исследование связей между временем начала фазы пассивного охлаждения лечебной гипотермии и краткосрочными последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии. **Материалы и методы.** Анализ проявлений гипоксически-ишемической энцефалопатии проводился в зависимости от времени начала гипотермии: в первый час жизни или в течение первых 2–6 часов жизни. **Результаты.** В исследование включены 129 доношенных новорожденных с асфиксией при рождении, которым проводилась лечебная гипотермия (модель системной гипотермии с использованием простых средств охлаждения). Среди младенцев с ранним началом охлаждения в 27,7 % (23/83) случаях течение гипоксически-ишемической энцефалопатии было неблагоприятным. Среди новорожденных с более поздним началом гипотермии 36,1 % (13/46) детей имели неблагоприятное течение гипоксически-

ишемической энцефалопатии. Не установлены достоверные различия между группами с разным временем начала пассивного охлаждения относительно частоты регистрации деструктивных гипоксически-ишемических поражений мозга и летальных случаев вследствие развития постишемического отека мозга и полиорганной недостаточности ( $p = 0,551$ ). Между группами наблюдения выявлены достоверные различия центральной температуры на момент госпитализации в отделение интенсивной терапии ( $33,17 \pm 0,11$  °C против  $33,85 \pm 0,18$  °C), возраста достижения целевой температуры ( $4,64 \pm 0,65$  часа против  $7,52 \pm 1,35$  часа), продолжительности госпитализации в неонатальном стационаре ( $27,3 \pm 1,4$  дня против  $33,8 \pm 2,7$  дня,  $p = 0,020$ ). **Выводы.** Не выявлены достоверные отличия краткосрочных последствий гипоксически-ишемического поражения в зависимости от времени начала пассивного охлаждения в пределах первых 6 часов жизни. Однако младенцы, подлежащие пассивному охлаждению в течение первого часа жизни, имели более низкие значения центральной температуры на момент госпитализации и быстрее достигали целевой температуры охлаждения.

**Ключевые слова:** новорожденные; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; лечебная гипотермия

K.Yu. Sokolova

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### The time of initiation of therapeutic hypothermia and the course of hypoxic-ischemic encephalopathy in term newborns

**Abstract. Background.** The current algorithm for therapeutic hypothermia in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy requires the initiation of hypothermia within the first six hours of life. But the question remains unsolved about the possible benefits of early initiation of hypothermia (within the first hour of life), taking into account the different models of the procedure. The aim of our work was to investigate the relationship between the time of initiation of the phase of passive cooling of therapeutic hypothermia and the short-term effects of hypoxic-ischemic encephalopathy. **Materials and methods.** Analysis of manifestations of hypoxic-ischemic encephalopathy was performed depending on the time of hypothermia initiation: in the first hour of life or during the first 2–6 hours of life. **Results.** The study included 129 full-term infants with asphyxia at birth, who underwent therapeutic hypothermia (a model of systemic hypothermia using simple means of cooling). Among infants with an early initiation of cooling, the course of hypoxic-ischemic encephalopathy was unfavourable in 27.7 % (23/83) of cases. Among newborns with later initiation of hypothermia, 36.1 % (13/46) of children had an adverse course of

hypoxic-ischemic encephalopathy. No significant changes were found between the groups with different time of initiation of passive cooling in terms of the frequency of destructive hypoxic-ischemic brain lesions and fatal cases due to the development of post-ischemic brain edema and multiple organ failure ( $p = 0.551$ ). Significant differences were observed between the groups in terms of the core body temperature at the time of hospitalization in the neonatal hospital ( $33.17 \pm 0.11$  °C vs.  $33.85 \pm 0.18$  °C), the age at reaching the target temperature ( $4.64 \pm 0.65$  hours vs.  $7.52 \pm 1.35$  hours), duration of hospitalization in neonatal department ( $27.3 \pm 1.4$  days vs.  $33.8 \pm 2.7$  days,  $p = 0.020$ ). **Conclusions.** No significant differences were found in the short-term effects of hypoxic-ischemic lesions depending on the initiation of passive cooling within the first 6 hours of life. However, infants, who were passively cooled during the first hour of life, had lower core body temperatures at the time of hospitalization and reached the target cooling temperature faster.

**Keywords:** newborns; hypoxic-ischemic encephalopathy; therapeutic hypothermia